# PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL Oficina Internacional SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION

# EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

WO 00/08021 (51) Clasificación Internacional de Patentes 7: (11) Número de publicación internacional: **A2** C07D 471/00 (43) Fecha de publicación 17 de Febrero de 2000 (17.02.00) internacional:

PCT/ES99/00250 (21) Solicitud internacional:

(22) Fecha de la presentación internacional: 4 de Agosto de 1999 (04.08.99)

(30) Datos relativos a la prioridad: 6 de Agosto de 1998 (06.08.98) ES P 9801694

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): QUIMICA SINTETICA, S.A. [ES/ES]; C. de l'Acer, 24, E-08004 Barcelona (ES).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante (sólo US): LABRIOLA, Rafael [AR/AR]; Ruta 8 - Km. 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, 1629 Buenos Aires (AR).

(74) Mandatarios: PONTI SALES, Adelaida etc.; C. Consell de Cent, 322, E-08007 Barcelona (ES).

(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

#### Publicada

Sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING N,N,6- TRIMETHYL-2 -(4-METHYLPHENYL)- IMIDAZO-[1,2-A] -PYRIDINE-3-ACETAMIDE AND SALTS THEREOF

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N,N,6- TRIMETIL-2- (4-METILFENIL)- IMIDAZO-[1,2-A] -PIRIDINA-3-ACETAMIDA Y SUS SALES

#### (57) Abstract

The process comprises reducing the hydroxyester of formula (X) by making it react in DMF successively with an imine salt of formula (XIII) formed "in situ" with thionyl chloride and dimethylformamide, and subsequent reduction with an appropriate reducer in order to form the ester of formula (XII) which is then reacted with dimethylamine in a polyhydroxylated solvent medium in appropriate temperature conditions.

#### (57) Resumen

Comprende reducir el hidroxiéster de fórmula (X) haciéndolo reaccionar en DMF sucesivamente con una sal de iminio de fórmula (XIII) formada "in situ" con cloruro de tionilo y dimetilformamida, y reducción subsiguiente con un reductor apropiado para formar el éster de fórmula (XII), que después se hace reaccionar con dimetilamina en un medio solvente polihidroxilado y a una temperatura adecuada.

## UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL AM	Albania		España				
	Annenia	FI	Finlandia	LT	Lituania	SK	Eslovaquia
AT	Austria	FR	Prancia	LU	Luxemburgo	SN	Senegal
ΑU	Australia	GA	Gabón	LV	Letonia	SZ	Swazilandia
AZ	Azerbaiyán	GB	Reino Unido	MC	Mónaco	TD	Chad
BA	Bosnia y Herzegovina	GE	Georgia	MD	República de Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tayikistán
BE	Bélgica	GN	Guinea	MK	Ex República Yugoslava de	TM	Turkmenistán
BF	Burkina Faso	GR	Grecia		Macedonia	TR	Turquía
		HU	Hungria	ML	Malí	TT	Trinidad y Tabago
BG	Bulgaria	IE	Irlanda	MN	Mongolia	UA	Ucrania
BJ	Benin	IL	Israel	MR	Mauritania	υG	Uganda
BR	Brasil	IS	Islandia	MW	Malawi	US	Estados Unidos de América
BY	Belartis	IT	Italia	MX	México	UZ.	Uzbekistán
CA	Canadá			NE	Níger	VN	Viet Nam
CF	República Centroafricana	JP	Japón	NL	Países Bajos	YU	Yugoslavia
CC	Congo	KE	Kenya		•	zw	Zimbabwe
СН	Suiza	KG	Kirguistan	NO	Noruega	211	Zillibaowe
CI	Côte d'Ivoire	KP	República Popular	NZ	Nueva Zelandia		
CM	Camerún		Democrática de Corea	PL	Polonia		
CN	China	KR	República de Corea	PT	Portugal		
CU	Cuba	KZ	Kazakstán	RO	Rumania		
CZ	República Checa	LC	Santa Lucía	RU	Federación de Rusia		
DE	Alemania	LI	Liechtenstein	SD	Sudán		
DK	Dinamarca	LK	Sri Lanka	SE	Suecia		
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur		

1

# PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N,N,6-TRIMETIL-2 (4-METILFENIL) - IMIDAZO-[1,2-a]-PIRIDINA-3-ACETAMIDA Y SUS SALES

### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar N,N,6-Trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina-3-acetamida y sus 10 sales.

### Antecedentes de la invención

La N,N,6-Trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo-[1,2-a]15 piridina-3-acetamida es una sustancia que presenta
actividad clínica como hipnótico [P. George et al. Actual.Chim.Thér. 18, 215 (1990), P. George et al. Imidazopyridines in Sleep Disorders - De. J.P. Sauvanet,
S.Z. Langer and P.L. Moselli - Raven Press - New York,
20 1988, p.11], y tiene la particularidad de no pertenecer al
grupo de las benzodiazepinas, generador hasta ahora de la
mayor parte de las drogas en uso con la actividad
mencionada.

## 25 Esta sustancia tiene la fórmula estructural (I)

$$H_3C$$
 $CH_2$ 
 $CON(CH_3)_2$ 

2

Existen procedimientos para la obtención de la N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-acetamida de fórmula (I) [Patentes Europeas N° 50563 y 251589 y Francesa N° 2600650] donde la preparación de esta sustancia se hace por reacción de la imidazo[1,2-a]piridina (II) y un acetal de las N,N-dimetil-glioxamidas (fórmula III)

10

donde R representa un grupo alquilo dando lugar a la hidroxiamida de **fórmula (IV)**, sin pasar por el éster como producto intermedio.

$$H_3C$$
 $H_0$ 
 $CH_3$ 
 $CON(CH_3)_2$ 
(IV)

15

## Descripción de la invención

El procedimiento objeto de la presente solicitud 20 para la obtención de la sustancia con la estructura (I), consiste en hacer reaccionar la 2-amino-5-metil piridina de fórmula (V) con la 4-metil-haloacetofenona de fórmula (VI), para dar la 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo

3

[1,2-a]piridina de fórmula (II).

$$CH_3$$
 $NH_2$ 
 $CH_3$ 
 $X-CH_2$ 
 $CH_2$ 
 $CH_2$ 
 $CH_2$ 
 $CH_2$ 
 $CH_2$ 
 $CH_2$ 
 $CH_2$ 
 $CH_2$ 
 $CH_2$ 

La primera fase de la reacción para la obtención de 5 (VI) a partir de un haluro de ácido de fórmula (VII), donde X es Cl o Br, se lleva a cabo en tolueno, mediante la adición de un ácido de Lewis como catalizador, tal como el cloruro de aluminio o el cloruro férrico.

La temperatura debe ser menor a 10 °C.

10 En la segunda fase se trabaja en medio alcalino, mediante la adición de una base tal como bicarbonato de sodio o de potasio en el mismo solvente anterior, al cual se le agrega un alcohol de entre uno y tres carbonos.

La temperatura de trabajo está entre 40 y 70 °C.

15 La 6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina
(II) se la hace reaccionar con glioxalato de metilo de
fórmula (VIII) o su hemiacetal metílico (IX) para dar
lugar al hidroxiéster de fórmula (X), descrito por primera
vez en la invención.

4

CHO 
$$HO$$
  $CO_2CH_3$   $H_3CO$   $(IX)$ 
 $H_3C$   $HO$   $CH$   $CO_2CH_3$   $(IX)$ 
 $H_3C$   $CH_3$   $CH_3$ 

Esta reacción se lleva a cabo utilizando como solvente un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o 5 tricloroetileno a una temperatura entre 40 y 70 °C.

La eliminación del grupo hidroxilo se lleva a cabo mediante la sustitución por un cloro, a través de la reacción con la sal de iminio generada con cloruro de tionilo y dimetilformamida. El compuesto halogenado (XI) 10 formado no se aísla y se lo reduce dando lugar al éster (XII).

$$H_3C$$
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 

Es de destacar que los compuestos intermedios (X), 15 (XI) y (XII) obtenidos en el procedimiento de la invención para la obtención del compuesto (I) son nuevos y no han

5

sido descritos anteriormente en la literatura.

Para la obtención de (XI) se trabaja en un solvente halocarbonado tal como el diclorometano, el cloroformo o el 1,2-dicloroetano y a una temperatura de reacción entre 5 0 y 30°C.

La reacción de (XI) para dar lugar a (XII) se realiza en el mismo solvente anterior mediante el agregado de una sustancia reductora, tal como el hidrosulfito de sodio o el formaldehído sulfoxilato de sodio.

10 La temperatura de reacción debe estar entre 10 y 50°C.

La reacción de (XII) con dimetilamina en un solvente polihidroxilado tal como etilenglicol o propilenglicol, da lugar a la amida (I).

La amida de fórmula (I), por disolución en un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol y adición de una solución de un ácido tal como tartárico, oxálico, acético, en el mismo solvente, da lugar a la obtención de las sales correspondientes. La relación molar de ácido agregado 20 respecto de la amida está entre 0,4:1 a 1:1.

En las preparaciones descriptas en la presente invención, el empleo del éster metílico del ácido glioxílico (VIII) o su hemiacetal metílico (IX) presenta ventajas respecto de la sustancia (III), utilizada en las 25 patentes mencionadas, por tratarse de sustancias más accesibles y económicas.

También se evita, con el presente procedimiento, el empleo de solventes peligrosos, como el éter isopropílico, así como el aislamiento del compuesto clorado (XI), lo 30 cual simplifica el proceso y elimina una etapa de reacción.

Otra diferencia importante del presente invento, es el empleo de la sal de cloriminio (XIII) como reactivo para la obtención del cloro éster (XI).

6

Este reactivo permite trabajar en condiciones más 5 suaves y por lo tanto más selectivas, lo cual se refleja en el rendimiento y particularmente en la pureza de los productos obtenidos. La amida (I) es obtenida como cristales incoloros, con un rendimiento del 73% para la transformación del hidroxiéster (X) en el éster (XII).

10 El sulfoxilato de sodio empleado en la reducción del intermediario clorado (XI), es un reactivo más económico y más simple en su empleo que el borohidruro de sodio.

A continuación se agrega, a solo título de ejemplos no limitativos, procedimientos detallados para mostrar las 15 posibilidades operativas de la presente invención.

#### EJEMPLO 1

## 6-METIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA (II)

20

En un reactor de 50 l colocar el tolueno (9,4 l ) y añadir con agitación el tricloruro de aluminio (3,10 Kg ).

Cuando la temperatura interior de la suspensión alcanza un valor de 0-5 °C, iniciar el agregado de una 25 solución de bromuro de  $\alpha$ -bromo acetilo (2 l ) en tolueno (2,8 l ). La temperatura interior no deberá superar los 10 °C. Finalizada la adición mantener la temperatura interior entre 2 y 10 °C durante 45 minutos.

Agregar lentamente agua (13,2 l ) de manera que la 30 temperatura interior no supere los 50 °C y mantener con agitación durante 1 hora. Decantar las fases y separarlas.

Extraer nuevamente la fase acuosa con tolueno (3,6 l

), reunir las fases orgánicas, lavarlas con agua (5 l ), bicarbonato de sodio 5% (4 l ), agua (4 l ) y por último con solución saturada de cloruro de sodio (4 l ).

Realizar un control por cromatografía en capa fina 5 sobre cromatofolios de sílica gel con indicador fluorescente, empleando como solvente de desarrollo benceno:acetato de etilo (9:1).

Colocar la fase orgánica final conteniendo el intermediario (VI, X=Br) en un reactor de 50 l y calentar 10 hasta llegar a una temperatura interior de unos 30 °C. Agregar entonces el bicarbonato de sodio (2,08 Kg) y una solución de 2-amino-5-metil-piridina (2,63 Kg) en metanol (4,5 l).

Finalizada la adición calentar la suspensión hasta 15 una temperatura interior de

58-62 °C, mantener esta temperatura durante 3 horas. Efectuar un control por cromatografía en capa fina, con el mismo sistema descripto.

Finalizada la reacción, enfriar la suspensión y 20 filtrar al vacío. Lavar el sólido con metanol  $(2 \times 2,5 \ l \ y \ l \times 1,5 \ l)$ , luego con agua caliente  $(1 \times 16,6 \ l \ )$  y por último con agua a la temperatura ambiente  $(1 \times 3 \ l \ )$ .

Secar en estufa a 60 °C con corriente de aire durante 10 horas hasta peso constante.

25 Se obtienen 3,8 Kg (70,2 %) de un sólido cristalino levemente amarillento con PF: 208-208,5 °C y un título del 99,3 %.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 7.83 (3H, d); 7.71 (1H, s); 7.51 (1H, d); 7.23 (2H, d); 6.99 (1H, dd); 2.38 (3H, s); 30 2.30 (3H, s).

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3131-2860; 1645.5; 1485.4; 1423.7; 1346.5; 825.7; 806.4; 735.0.

EM (70 eV) m/e (%): 223 (16.3); 222 (100); 221 (18.9); 220 (3.4); 92 (5.9); 65 (5.1).

8

#### EJEMPLO 2

6-METIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO [1,2-a]-PIRIDINA-3-( $\alpha$ -HIDROXI)-ACETATO DE METILO (X)

5

En un reactor de 50 l, cargar 1,2-dicloroetano (11 l), agregar con agitación el intermediario (II), (3,34 Kg) y luego el acetato de sodio anhidro (0,308 Kg).

Adicionar con agitación una solución de glioxalato de 10 metilo (VIII) (1,6 Kg) en 1,2-dicloroetano (5 l).

Iniciar el calentamiento hasta lograr una temperatura interior de 55 °C, mantener estas condiciones con agitación durante 3 horas. Realizar un control por cromatografía en capa delgada sobre sílica gel empleando 15 como solvente de desarrollo acetato de etilo:ciclohexano (6:4).

Finalizado el tiempo de reacción indicado, iniciar el enfriamiento de la mezcla de reacción.

Una vez fría la suspensión, filtrar el sólido al 20 vacío y lavar con 1,2-dicloroetano (1 x 3,5 l y l x 1,5 l); luego con agua (1 x 13,4 l y l x 3,4 l).

Secar en estufa a 60 °C con corriente de aire hasta peso constante.

Se obtienen 4,31 Kg (92,5 %) de un sólido incoloro 25 con P.F.: 205 °C con descomposición.

1 H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm): 7.99 (1H, s); 7.53 (2H, d);
7.47 (1H, d); 7.18 (2H, d); 7.04 (1H, d);5.80 (1H, s);
4.05-4.3 (1H, sa); 3.71 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.31 (3H, 30 s).

IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 3447.3; 1749.7; 1452.6; 1387.0; 1198.0; 1151.7; 1084.2; 823.7; 796.7.

EM (70 ev) m/e (%): 311 (2.0); 310 (9.0); 252 (19.7); 251 (100); 223 (3.6); 222 (2.0); 103 (1.1); 92 (4.4); 65 35 (2.8).

9

#### EJEMPLO 3

6-METIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO [1,2-a]-PIRIDINA-3-( $\alpha$ -5 HIDROXI)-ACETATO DE METILO (X)

En un reactor de 600 l, cargar diclorometano (260 l), agregar con agitación el intermediario (II), (95 Kg) y luego el acetato de sodio anhidro (8,8 Kg).

10 Adicionar con agitación una solución del hemiacetal metílico del glioxalato de metilo (IX) (75 Kg) (62 l) a la temperatura ambiente.

Iniciar el calentamiento hasta lograr una temperatura interior de 40-42 °C, mantener estas condiciones con 15 agitación durante 4 horas. Realizar un control por cromatografía en capa fina sobre sílica gel empleando como solvente de desarrollo acetato de etilo:ciclohexano (6:4).

Finalizado el tiempo de reacción indicado, iniciar el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta una 20 temperatura de 5 °C.

Una vez fría la suspensión, centrifugar el sólido y lavar con diclorometano.

Secar en estufa con circulación de aire a la temperatura ambiente.

25 Suspender el sólido en agua (355 1) a 28 °C. Centrifugar nuevamente lavando con agua.

Secar con corriente de aire a 60 °C.

Se obtienen 121,4 Kg (91.5 %) de un producto con las mismas características del obtenido en el ejemplo 2.

30

10

#### EJEMPLO 4

# 6-METIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO[1,2-a]-PIRIDINA-3-ACETATO DE METILO (XII)

5

En un reactor de 50 l, colocar cloroformo (9,6 l) y cloruro de tionilo (2,02 l). Enfriar a 5 °C y adicionar con agitación un a solución de dimetilformamida (2,0 l) en cloroformo (4,0 l). La reacción es exotérmica y se llega a 10 la temperatura ambiente.

Mantener con agitación, a esa temperatura, durante 45 minutos contados desde el inicio del agregado.

Enfriar la mezcla de reacción hasta una temperatura interior de 5-10 °C y adicionar, en porciones y con 15 agitación, el intermediario (X) (6,0 Kg) conjuntamente con otros 3,3 l de cloroformo.

Dejar agitando a la temperatura ambiente durante 2 horas.

Adicionar entonces en porciones, aldehido sulfoxilato 20 de sodio (Rongalite) y continuar la agitación durante 2 horas a una temperatura de 38-40 °C.

Calentar a 50 °C, agregar metanol (20 1) y filtrar a esta temperatura, lavando bien el precipitado con metanol a 50 °C.

25 Concentrar el filtrado por destilación a presión reducida hasta tener un volumen de unos 13 litros, eliminando el cloroformo por desplazamiento con metanol.

Agregar entonces agua (6 1), se calienta a 60 °C y filtrar.

Al filtrado, enfriado a 40 °C, agregar una solución de hidróxido de sodio 10 % (p/v) hasta pH 10-11.

Enfriar y filtrar.

Cristalizar este sólido crudo y húmedo de metanol (20 l), filtrando en caliente con carbón (0,1 Kg), agregando 35 agua (19 l) y enfriando.

Secar en estufa con corriente de aire incrementando la temperatura hasta 60 °C.

Se obtienen 4,16 Kg (73,1 %) de un sólido con P.F.: 133-135 °C.

- - IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 1726.6; 1392.8; 1331.1; 1228.8; 1176.8.
- 10 EM (70 ev) m/e (%): 296 (2.0); 295 (14.0); 294 (65.5); 237 (3.9); 236 (42.6); 235 (100), 233 (10.4); 221 (2.0); 220 (11.5); 219 (20.7); 92 (31.2); 86 (8.0); 84 (11.2); 65 (16).

#### 15 EJEMPLO 5

# N,N,6-TRIMETIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO [1,2-a]-PIRIDINA-3-ACETAMIDA (I)

- En un reactor de acero inoxidable de 50 l de capacidad, preparado para trabajar a presión, cargar una solución de dimetilamina en etilenglicol 39 % (p/p) (7,6 l) y adicionar lentamente y con agitación el intermediario (XII) (3,125 Kg).
- Cerrar el equipo y calentar a una temperatura de 55-65 °C afín que la presión no supere los 35 psi.

Después de 3 horas, verificar la finalización de la reacción controlando por cromatografía en capa fina [cromatofolios de sílica gel con indicador fluorescente;

30 solvente de desarrollo: ciclohexano:cloruro de metileno:dietilamina (7:2:1)].

Enfriar la suspensión hasta despresurizar el equipo y volcarla sobre agua (12 l), contenida en un recipiente de acero inoxidable provisto de agitación mecánica. Agregar 35 otros 4 l de agua para terminar de transvasarla al

12

recipiente y limpiar el reactor.

Agitar la suspensión a la temperatura ambiente unas 2 horas.

Enfriar a 10 °C, filtrar y lavar con agua (2 x 3 l).

Secar el producto obtenido en corriente de aire a 60 °C hasta peso constante.

Recristalizar de acetonitrilo (17 l) el sólido crudo. Enfriar, filtrar, lavar y secar a 60 °C en estufa concorriente de aire hasta peso constante.

Se obtienen 2,84 Kg (87 %) de producto incoloro con P.F.: 195-197 °C.

 $^{1}\text{H-RMN}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm): 7.98 (1H, s); 7.55 (2H, d); 7.52 (1H, d); 7.26 (2H, d); 7.04 (1H, dd); 4.07 (2H, s); 15 2.94 (3H, s); 2.88 (3H, s); 2.40 (3H, s); 2.35 (3H, s).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>) (con desacople de <sup>1</sup>H en banda ancha): 166.161; 143.959; 143.682; 137.187; 131.717; 129.139; 128.217; 127.230; 121.990; 121.449; 116.355; 113.560; 37.288; 35.632; 29.973; 21.079; 18.249.

20 IR (KBr) (cm<sup>-1</sup>): 2980-3005; 1635.9; 1138.2; 825.7; 794.8.

EM (70 ev) m/e (%): 309 (5.0); 308 (41.2); 307 (100); 236 (68.2); 235 (71.9); 233 (22.9); 222 (2.1); 221 (4.8); 220 (27.4); 219 (51.4); 92 (51.6); 65 (37.9).

ANALISIS ELEMENTAL:

ENCONTRADO: C: 74.36 % H: 6.92 % N: 13.56 % CALCULADO: C: 74.24 % H: 6.89 % N: 13.67 %

30 EJEMPLO 6

É

25

N,N,6-TRIMETIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO [1,2-a]-PIRIDINA-3-ACETAMIDA - $[R-(R^*,R^*)]$ -2,3-DIHIDROXIBUTANODIOATO (2:1).

35 En un reactor de 50 l cargar metanol (25 l) y

PCT/ES99/00250

13

adicionar la sustancia (I) (2,44 Kg).

Calentar hasta disolución y agregar una solución de ácido L-(+) tartárico (0,6 Kg) en metanol (4,5 l).

Concentrar por destilación hasta tener un volumen de 5 unos 18 l, enfriar y filtrar, lavando con el mismo solvente.

Secar el producto en corriente de aire, incrementando la temperatura hasta alcanzar unos 60 °C.

Se obtienen así 2,82 Kg (93 %) del compuesto de 10 referencia con P.F.: 193-195 °C con descomposición.

IR (KBr) (forma anhidra) (cm<sup>-1</sup>): 1645.5; 1404.4; 1344.6; 1275.1; 1147.8; 1138.2; 1115.0; 1076.4; 1022.4; 918.3; 825.7; 794.8; 719.6; 621.2; 600.0.

15

### ANALISIS ELEMENTAL:

ENCONTRADO: C: 66.06 % H: 6.32 % N: 10.95 % CALCULADO: C: 65.97 % H: 6.28 % N: 10.99 %

14

#### REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-acetamida de 5 fórmula (1):

$$H_3C$$
 $CH_2$ 
 $CON(CH_3)_2$ 

(I)

caracterizado porque comprende reducir el hidroxiéster de fórmula (X)

$$H_3C$$
 $HO$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 

10

haciéndolo reaccionar en DMF sucesivamente con una sal de iminio de fórmula (XIII) formada "in situ" con cloruro de tionilo y dimetilformamida,

. (XIII)

15

y reducción subsiguiente con un reductor apropiado para formar el éster de fórmula (XII),

$$H_3C$$
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 

que después se hace reaccionar con dimetilamina en un medio solvente polihidroxilado y a una temperatura 5 adecuada.

- 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho reductor apropiado para formar el éster de fórmula (XII) se selecciona entre formaldehido sulfoxilato de sodio o hidrosulfito de sodio que después se hace 10 reaccionar con dimetilamina en un medio solvente polihidroxilado tal como etilenglicol o propilenglicol y a una temperatura comprendida entre 30 y 70 °C.
- 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho 6-metil-2-(4-15 metilfenil)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-(α-hidroxi)-acetato de metilo de fórmula (X) se obtiene por reacción del compuesto (II) con glioxalato de metilo de fórmula (VIII) o su hemiacetal metílico de fórmula (IX)

(II)

PCT/ES99/00250

16

en un solvente clorado tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, a una temperatura entre 40 y 70 °C.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque dicho 6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]-piridina de fórmula (II), es el producto de reacción de la 2-amino-5-metil-piridina de fórmula (V) con una α-halo-4-metil acetofenona de fórmula (VI) (X= Cl ó 10 Br)

$$H_3C$$
 $NH_2$ 
 $CH_3$ 
 $CH_3$ 
 $CH_2X$ 
 $CH_2X$ 

en tolueno y un alcohol de entre uno y tres carbonos, mediante el agregado de una base tal como bicarbonato de sodio o de potasio a una temperatura de trabajo entre 40 y 15 70 °C.

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar la base libre de fórmula (I) con un ácido tal como tartárico, oxálico o acético en un medio alcohólico 20 utilizando como solvente metanol, etanol o isopropanol y empleando una relación molar de ácido respecto de la base entre 0,4:1 y 1:1 y cristalizando la sal correspondiente con un grado de pureza apropiado para su empleo en medicina humana.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 7: C07D 471/04 // (C07D **A3** 471/04, 213:74, 233:64)

(11) Número de publicación internacional:

WO 00/08021

(43) Fecha de publicación internacional:

17 de Febrero de 2000 (17.02.00)

(21) Solicitud internacional:

PCT/ES99/00250

(22) Fecha de la presentación internacional:

4 de Agosto de 1999 (04.08.99)

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 9801694

6 de Agosto de 1998 (06.08.98) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): QUIMICA SINTETICA, S.A. [ES/ES]; C. de l'Acer, 24, E-08004 Barcelona (ES).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante (sólo US): LABRIOLA, Rafael [AR/AR]; Ruta 8 - Km. 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, 1629 Buenos Aires (AR).

(74) Mandatarios: PONTI SALES, Adelaida etc.; C. Consell de Cent. 322, E-08007 Barcelona (ES).

(81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

Con informe de búsqueda internacional.

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda internacional: 6 de julio de 2000 (06.07.00)

- (54) Title: PROCESS FOR PREPARING N,N,6- TRIMETHYL-2 -(4-METHYLPHENYL)- IMIDAZO-[1,2-A] -PYRIDINE-3-ACETAMIDE AND SALTS THEREOF
- (54) Título: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N,N,6- TRIMETIL-2- (4-METILFENIL)- IMIDAZO-[1,2-A] -PIRIDINA-3-ACETAMIDA Y SUS SALES
- (57) Abstract

The process comprises reducing the hydroxyester of formula (X) by making it react in DMF successively with an imine salt of formula (XIII) formed "in situ" with thionyl chloride and dimethylformamide, and subsequent reduction with an appropriate reducer in order to form the ester of formula (XII) which is then reacted with dimethylamine in a polyhydroxylated solvent medium in appropriate temperature conditions.

(57) Resumen

Comprende reducir el hidroxiéster de fórmula (X) haciéndolo reaccionar en DMF sucesivamente con una sal de iminio de fórmula (XIII) formada "in situ" con cloruro de tionilo y dimetilformamida, y reducción subsiguiente con un reductor apropiado para formar el éster de fórmula (XII), que después se hace reaccionar con dimetilamina en un medio solvente polihidroxilado y a una temperatura adecuada.

# UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AL AM AT AU AZ BA BB BE BF BG BJ BR BY CA CF CG CH CI CM CN CU CZ DE DK	Albania Armenia Austria Australia Azerbaiyán Bosnia y Herzegovina Barbados Bélgica Burkina Faso Bulgaria Benin Brasil Belarus Canadá República Centroafricana Congo Suiza Côte d'Ivoire Camerún China Cuba República Checa Alemania Dinamarca	ES FI FR GA GB GE GH GN GR HU IE IS IT JP KE KG KP LC LI LK	España Finlandia Francia Gabón Reino Unido Georgia Ghana Guinea Grecia Hungría Irlanda Israel Islandia Italia Japón Kenya Kirguistán República Popular Democrática de Corea República de Corea Repáblica de Corea Kazakstán Santa Lucía Liechtenstein Sri Lanka	LS LT LU LV MC MD MG MK MI MN MR MW MX NE NO NZ PL PT RO RU SD SE	Lesotho Lituania Luxemburgo Letonia Mónaco República de Moldova Madagascar Ex República Yugoslava de Macedonia Malí Mongolia Mauritania Malawi México Níger Países Bajos Noruega Nueva Zelandia Polonia Portugal Rumania Federación de Rusia Sudán Suecia Singanur	SI SK SN SZ TD TG TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZW	Eslovaquia Senegal Swazilandia Chad Togo Tayikistán Turkmenistán Turquía Trinidad y Tabago Ucrania Uganda Estados Unidos de Améric Uzbekistán Viet Nam Yugoslavia Zimbabwe	a
-	•							
_		LK	Sri Lanka	-				
EE	Estonia	LR	Liberia	SG	Singapur			
			-	SG	Singapur			

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internati Application No PCT/ES 99/00250

	ICATION OF SUBJECT MATTER	222.641	
IPC 7	C07D471/04 // (C07D471/04,213:74,	<b>233:04)</b>	
	International Patent Classification (IPC) or to both national classificat	ion and IPC	
B. FIELDS S	SEARCHED cumentation searched (classification system tollowed by classification	n symbolz)	
IPC 7	C07D		
Documentati	ion searched other than minimum documentation to the extent that su	oh documents are included in the fields sea	roned
Electronic de	ata base consulted during the international search (name of data bas	e and, where practical, search terms used)	
WPI E	PO-Internal		
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		Relevant to claim No.
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	evant passages	
Δ.	FR 2 600 650 A (SYNTHELABO)		1-5
Α	31 December 1987 (1987-12-31)		
	page 6; claims	·	
Α	GEORGE P ET AL: "Le zolpidem: U	n nouvel	1-5
	hypnotique de structure		
	imidazo[1,2-alpha]pyridine"	CINT	·
	ACTUAL. CHIM. THER.; 18(RECONTRE CHIM. THER. 26 TH, 1990),	J 181.	
	1991, pages 215-239, XP00290093	6	
	the whole document	•	
		-/	
1	·		
ļ			}
X Fu	orther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	lin annex.
	oategories of cited documents :	T later document published after the int	emetionel filing date
	ment defining the general state of the art which is not	or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or ti	
cons	aidered to be of particular relevance or document but published on or after the international	invention	claimed invention
filing	grate ment which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the	OLDS COLISIONIS OF CO.
u de la	ment which may into wood the publication date of snother bion or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the	claimed invention
.O. qoon	ment referring to an oral disclosure, use, exhibition or	document is combined with one or n ments, such combination being obvi	NOTE OUTS! BUCH GOOD!
.b. qoon	er means ument published prior to the international filing date but Ir than the priority date claimed	in the art. *&" document member of the same pater	
	re actual completion of the international search	Date of mailing of the international so	
		17 04 20	nn
	22 February 2000	17, 04, 20	
Name an	nd mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,	Marta Ojanguren	
1	E (+21-70) 340-3016	I mar ca ojangar en	

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/ES 99/00250

(Continua	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	Paterint to claim No.			
ategory *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Re	elevant to claim No.		
	GEDRGE P ET AL: "Imidazopyridines: Towards novel hypnotic and anxiolytic drugs" IL FARMACO, vol. 46, no. 1 suppl., 1991, pages 277-288, XP002900937 the whole document		1-5		
	TRAPANI G ET AL: "Synthesis and Binding Affinity of 2-Phenylimidazo[1,2-alpha]pyridine Derivatives for both Central and Peripheral Benzodiazepine Receptors. A New Series of High-Affinity and Selective Ligands for the Peripheral Type"  J. MED. CHEM., vol. 40, 1997, pages 3109-3118, XP002900938 the whole document		1-5		
	Cite Miloto additional				
	in the state of th				
,					
ı					

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internation on patent family members

Internati Application No PCT/ES 99/00250

FR 2600650 A 31-12-1987 AT 58537 T 15-12-1990 AU 7477287 A 07-01-1988 CA 1324138 A 09-11-1993 DK 169505 B 14-11-1994 EP 0251859 A 07-01-1988 FI 872850 A 28-12-1987 GR 3001118 T 12-05-1992 HU 44547 A,B 28-03-1988 IE 60467 B 13-07-1994 IL 82982 A 29-03-1992 JP 1929376 C 12-05-1995 JP 6053740 B 20-07-1994 JP 63008384 A 14-01-1988 KR 9406594 B 23-07-1994 NO 872682 A,B, 28-12-1987 NZ 220853 A 27-09-1989 PT 85188 A,B 01-07-1987 US 4794185 A 27-12-1988 ZA 8704643 A 24-02-1988	Patent document cited in search rep		. Publication date		atent family nember(s)	Publication date
	FR 2600650	A	31-12-1987	AU CA DK EP FI GHU IL JP JP KR NO NZ PT US	7477287 A 1324138 A 169505 B 0251859 A 872850 A 3001118 T 44547 A,B 60467 B 82982 A 1929376 C 6053740 B 63008384 A 9406594 B 872682 A,B, 220853 A 85188 A,B 4794185 A	07-01-1988 09-11-1993 14-11-1994 07-01-1988 28-12-1987 12-05-1992 28-03-1988 13-07-1994 29-03-1995 20-07-1994 14-01-1988 23-07-1994 28-12-1987 27-09-1989 01-07-1987 27-12-1988

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitic Sermacional N° PCT/ES 99/00250

A. CLASIFICACION DE LA INVENCION CIP 7 CO7D471/04 / ~~//(c07D471/04,213:74,233:64) Según la clasificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP B . SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación ) C07D CIP 7 Otra documentación consultada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, y cuando sea aplicable, términos de búsqueda C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES Nº de las reivindicaciones identificación del documento, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes pertinentes 1-5 FR 2 600 650 A (SYNTHELABO) A 31 Diciembre 1987 (1987-12-31) página 6; reivindicaciones 1-5 GEORGE P ET AL: "Le zolpidem: Un nouvel Α hypnotique de structure imidazo[1,2-alpha]pyridine" ACTUAL. CHIM. THER.; 18(RECONTRES INT. CHIM. THER. 26 TH, 1990), 1991, páginas 215-239, XP002900936 el documento completo Véase el Anexo de la familia de patentes. X En la continuación del Recuadro C se relacionar documentos adicionales T documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentatión internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención Categorias especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente "X" documento de particular importanoia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aistadamente "E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posteriordad a la misma "L" documento que puede planteer dudas sobre reivindiosción(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada) "Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reinvindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un emombinación sea evidente para un experto en la materia pleo, a una exposición o a cualquier otro tipo de medic documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad retvindicada "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 17 04 2000 22 Febrero 2000 Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda Funcionario autorizado European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2 NL - 2280 HV Rijawijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 Marta Ojanguren

1

3

1

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Soliciti ternacional N°
PCT/ES 99/00250

C.(continua	ción) DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES	la- autinostas	Nº de las reivindicaci	
Categoríaº	egoría° Identificación de los documentos citados, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes			
А	GEORGE P ET AL: "Imidazopyridines: Towards novel hypnotic and anxiolytic drugs" IL FARMACO, vol. 46, num. 1 suppl., 1991, páginas 277-288, XP002900937 el documento completo		1-5	
A	TRAPANI G ET AL: "Synthesis and Binding Affinity of 2-Phenylimidazo[1,2-alpha]pyridine Derivatives for both Central and Peripheral Benzodiazepine Receptors. A New Series of High-Affinity and Selective Ligands for the Peripheral Type"  J. MED. CHEM., vol. 40, 1997, páginas 3109-3118, XP002900938 el documento completo		1-5	
	1			
	· ·			
ļ				
		•	-	
	·			
		•		
			*	

# INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicit Itemscional N°
PCT/ES 99/00250

Documento de patente citado	Fecha de	Miembro(s)	Fecha de	
en el informe de búsqueda	publicación	familia de pai	publicación	
FR 2600650 A	31-12-1987	AT 5 AU 747 CA 132 DK 16 EP 025 FI 87 GR 300 HU 4 IE 6 IL 8 JP 192 JP 605 JP 6300 KR 940 NO 82 NZ 22 PT 8	8537 T 7287 A 24138 A 9505 B 1859 A 21118 T 4547 A,B 60467 B 32982 A 29376 C 53740 B 98384 A 96594 B 72682 A,B, 20853 A 85188 A,B 94185 A	15-12-1990 07-01-1988 09-11-1993 14-11-1994 07-01-1988 28-12-1987 12-05-1992 28-03-1988 13-07-1994 29-03-1992 12-05-1995 20-07-1994 14-01-1988 23-07-1994 28-12-1987 27-09-1989 01-07-1987 27-12-1988 24-02-1988